

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18794

研究課題名(和文) 2アドレナリン受容体作動薬が腎機能に及ぼす影響に関する基礎的・臨床的研究

研究課題名(英文) Basic and clinical studies on the renal effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist

研究代表者

村端 悠介 (MURAHATA, YUSUKE)

鳥取大学・農学部・助教

研究者番号：30734743

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：2アドレナリン受容体作動薬であるデクスメトミジンは、イヌにおいて用量依存性に吸入麻酔薬であるセボフルランの要求量を減少し、レミフェンタニルとの併用により相乗効果を示した。セボフルラン-レミフェンタニル麻酔に対するデクスメトミジン定量持続静脈内投与の併用は、イヌにおいて全身血管抵抗係数の増加に起因する心拍数、心係数の減少が起こるものの、腎血流量、糸球体濾過量は維持されることが本研究により明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The alpha-2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine decreased minimum alveolar concentration of sevoflurane in a dose-dependent manner, and there was a synergistic interaction between dexmedetomidine and remifentanyl in dogs. This study revealed that the renal blood flow and glomerular filtration rate were maintained during dexmedetomidine constant rate infusion with sevoflurane-remifentanyl anesthesia in dogs, in spite of the heart rate and cardiac index decreased due to the increase of the systemic vascular resistance index.

研究分野：農学

キーワード：2アドレナリン受容体 腎臓 デクスメトミジン レミフェンタニル セボフルラン イヌ

1. 研究開始当初の背景

α_2 -アドレナリン受容体は生体の中枢及び末梢のニューロンのみならず、血小板、血管内皮細胞、腎臓のような神経以外の細胞にも広く存在し、極めて重要な生理的役割を担っている。 α_2 -アドレナリン受容体作動薬の多くはイミダゾリン誘導体であり、 α_2 -アドレナリン受容体同様イミダゾリン受容体に作用することが報告され、L-アルギニンより生成されるアグマチンがその推定の内因性リガンドと考えられている。

α_2 -アドレナリン受容体作動薬は、獣医臨床において主に鎮静、鎮痛作用を目的に様々な動物種で用いられており、人医学においても、デクスメデトミジンが麻酔、疼痛管理、集中治療領域で広く用いられている。 α_2 -アドレナリン受容体作動薬は、ヒトを含む複数の動物種で利尿作用が報告されているものの、その作用機序には動物種差があり、詳細な機序は明らかになっていない。加えて、近年、イミダゾリン受容体、 α_2 -アドレナリン受容体作動薬であるモキシソニジン、デクスメデトミジンが虚血再還流性腎障害を予防する作用が動物実験により報告され、腎機能保護作用のある薬物療法として期待されている。

2. 研究の目的

本研究では、腎保護作用を有する α_2 -アドレナリン受容体作動薬の循環、腎機能へのイヌにおける影響を明らかにし、伴侶動物臨床への応用を検討することを目的とした。

(1) イヌにおけるセボフルラン最小肺胞内濃度 (MAC) に対するレミフェンタニル-デクスメデトミジンの相互作用の検討

デクスメデトミジンの定量持続静脈内投与 (CRI) が吸入麻酔薬のセボフルランの MAC に及ぼす影響、鎮痛薬として併用が想定されるオピオイドのレミフェンタニルとの相互作用を検討し、各種薬剤の投与量を決定することを目的とした。

(2) イヌにおけるセボフルラン-レミフェンタニル麻酔の循環、腎機能に対するデクスメデトミジンの効果

研究(1)から算出した MAC の結果を基に、外科的麻酔深度におけるセボフルラン-レミフェンタニル麻酔の循環、腎機能に対するデクスメデトミジン CRI の影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) イヌにおけるセボフルラン最小肺胞内濃度 (MAC) に対するレミフェンタニル-デクスメデトミジンの相互作用の検討

実験群はセボフルラン単独およびセボフルランとレミフェンタニルを併用した Control 群、セボフルランと異なる投与量の

デクスメデトミジン、レミフェンタニルを併用した Dex0.1, Dex0.5, Dex1.0, Dex5.0 群の計 5 群とし、6 頭のビーグル犬を繰り返し実験に用いた。供試犬はセボフルランでマスク導入し、酸素-セボフルラン麻酔で維持した後、橈側皮静脈、足背動脈にカテーテルを設置した。Control 群は生理食塩液の投与を開始し、呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) を 2.5% で 60 分間維持した。Dex0.1, Dex0.5, Dex1.0, Dex5.0 群はデクスメデトミジンを 0.1, 0.5, 1.0, 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を負荷投与した後、それぞれ 0.1, 0.5, 1.0, 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の維持量で CRI を開始し、ETSEV を 2.5% (Dex0.1, Dex0.5, Dex1.0 群)、1.5% (Dex5.0 群) で 60 分間維持した。その後、全ての群で MAC の測定を行った (T1)。MAC の測定は、侵害刺激として電気刺激を行い、反応が変化した前後の ETSEV の平均値 2 回から MAC の値を算出した。T1 の MAC を測定後、レミフェンタニル 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の CRI を開始し 30 分間の安定化後同様に測定を行った (T2)。その後同様の手法でレミフェンタニル 0.60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (T3)、レミフェンタニル 2.40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の CRI 時に測定を行った (T4)。

麻酔中は呼気二酸化炭素濃度、体温を一定に調整し、ETSEV、心拍数 (HR)、収縮期血圧 (SAP)、平均血圧 (MAP)、拡張期血圧 (DAP)、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2)、動脈血水素イオン濃度 (pHa)、動脈血酸素分圧 (PaO_2)、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO_2) を測定した。得られたデータは Normalized Isobologram による薬力学的解析、反復測定一元配置分散分析、Bonferroni 法による多重比較を行った。

(2) イヌにおけるセボフルラン-レミフェンタニル麻酔の循環、腎機能に対するデクスメデトミジンの効果

実験群はセボフルラン単独の Control 群、セボフルランとレミフェンタニルを併用した Remi 群、セボフルランとデクスメデトミジンを併用した Dex 群、セボフルランとレミフェンタニル、デクスメデトミジンを併用した Remi-Dex 群の計 4 群とし、6 頭のビーグル犬を繰り返し実験に用いた。供試犬はセボフルランでマスク導入し、酸素-セボフルラン麻酔で維持した後、橈側皮静脈、足背動脈、肺動脈、尿道にカテーテルを設置し、輸液負荷を行った。輸液負荷終了後から全ての投与群でパラアミノ馬尿酸 (PAH)、イヌリン (Inu) の CRI を開始した (0 分)。Control 群は 30 分後から生理食塩液の投与を開始し、60-90 分後まで採尿、循環パラメータの測定、血液サンプルの採取及び測定を行った (T1)。その後 120-150 分後 (T2)、180-210 分後 (T3)、240-270 分後 (T4) まで同様に測定を行った。Remi 群は 30 分後から生理食塩液の投与を開始し、Control 群同様測定を行った (T1)。引き続き 90 分後からレミフェンタニル 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の CRI を開始し 120-150 分後に測定

を行った (T2)。同様に 150 分後からレミフェンタニルの投与速度を $0.60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に変更し 180-210 分後 (T3)、210 分後からレミフェンタニルの投与速度を $2.40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に変更し 240-270 分後に測定を行った (T4)。Dex 群では 30 分後から生理食塩液の投与を開始し、60-90 分後に Control 群同様測定を行った (T1)。引き続き 90 分後からデクスメドトミジン $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を負荷投与した後、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の維持量で CRI を開始し 120-150 分後 (T2)、180-210 分後 (T3)、240-270 分後 (T4) に同様の測定を行った。Remi-Dex 群は 30 分後から生理食塩液の投与を開始し、60-90 分後に Control 群同様測定を行った (T1)。引き続き 90 分後からデクスメドトミジン $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を負荷投与後 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の維持量およびレミフェンタニル $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で CRI を開始し、120-150 分後に測定を行った (T2)。150 分後からレミフェンタニルの投与速度を $0.60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に変更し 180-210 分後 (T3)、210 分後からレミフェンタニルの投与速度を $2.40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に変更し 240-270 分後に測定を行った (T4)。

麻酔中は呼気二酸化炭素濃度、体温を一定に調整し、ETSEV の濃度は、それぞれの薬剤の投与下でセボフルラン 1.5 MAC と同等の効果となるように (1) の結果から算出した投与量に変更した。測定項目は、各時間における HR、SAP、MAP、DAP、心拍出量、右心房圧、平均肺動脈圧、肺動脈閉塞圧、 SpO_2 、ヘモグロビン濃度、pHa、 PaO_2 、 PaCO_2 、混合静脈血水素イオン濃度、混合静脈血酸素分圧、混合静脈血二酸化炭素分圧、混合静脈血酸素飽和度、血漿浸透圧、血清 Inu 濃度、血清 PAH 濃度、尿量 (UV)、尿比重 (USG)、尿浸透圧、尿中 Inu 濃度、尿中 PAH 濃度とし、得られた結果から、心係数 (CI)、1 回拍出量係数、全身血管抵抗係数 (SVRI)、肺血管抵抗係数、重炭酸イオン濃度、ベースエクセス、酸素運搬量 (DO_2)、酸素消費量 (VO_2)、酸素摂取率 (O_2ER)、浸透圧クラアランス、自由水クラアランス、糸球体濾過量 (GFR)、腎血流量 (RBF) を算出した。得られたデータは、反復測定一元配置分散分析および Bonferroni 法による多重比較、Friedman 検定および Dunn 法による多重比較を行った。

4. 研究成果

(1) イヌにおけるセボフルラン最小肺胞内濃度 (MAC) に対するレミフェンタニル-デクスメドトミジンの相互作用の検討

T1 におけるセボフルランの MAC (%) は 2.14 ± 0.29 (Control 群) であり、Control 群と比較し、Dex0.5 群、Dex1.0 群、Dex5.0 群で有意に減少した。T2、T3、T4 におけるレミフェンタニルの併用では全ての群で T1 の MAC と比較し有意な減少を示した (図 1)。セボフルラン MAC の 50% 減少率が得られる投与量はレミフェンタニルが $0.41 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、デク

スメドトミジンが $2.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ であり、Normalized Isobologram による解析からレミフェンタニルとデクスメドトミジンの併用はセボフルラン MAC の減少率に相乗効果を示した (図 2)。

HR はレミフェンタニル、デクスメドトミジンの CRI 時及びレミフェンタニル、デクスメドトミジン併用投与時に有意に減少し、SAP、MAP は有意な増加が認められた。DAP、 SpO_2 、pHa、 PaO_2 、 PaCO_2 に有意な変化は認められなかった。

結果から、イヌにおけるデクスメドトミジンの CRI は用量依存性に MAC を減少し、デクスメドトミジンとレミフェンタニルの併用は、デクスメドトミジン単独、レミフェンタニル単独と比較し、MAC の減少効果を増強し相乗効果を示すことが明らかとなった。一方、デクスメドトミジンとレミフェンタニルの併用により、徐脈と血圧増加が生じることが明らかとなった。

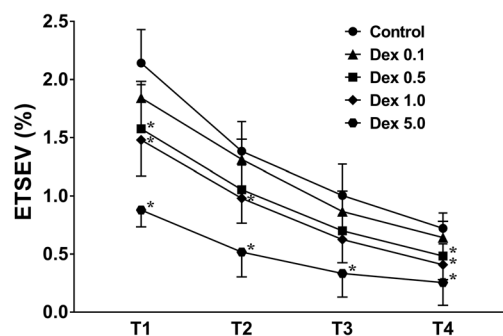


図 1 デクスメドトミジンとレミフェンタニルの呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) におけるセボフルラン MAC への効果 (平均値±標準偏差、* vs control、 $p < 0.05$)

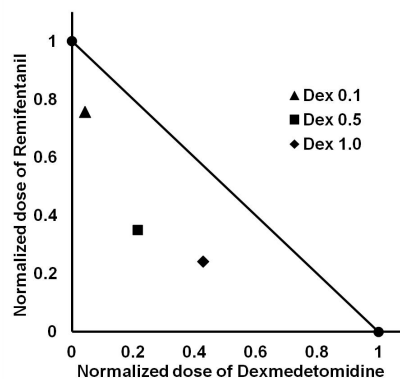


図 2 セボフルラン MAC50%減少率におけるデクスメドトミジンとレミフェンタニルの相互作用

(2) イヌにおけるセボフルラン-レミフェンタニル麻酔の循環、腎機能に対するデクスメドトミジンの効果

全ての項目において T1 の群間比較で Control 群と比較し投与群間の有意差は認められなかった。循環系の評価では、各群の T1 あるいは同時間の Control 群との比較におい

て、HRはRemi群、Dex群、Remi-Dex群で有意に減少した(図3)。

SAPとMAPはRemi群、Dex群、Remi-Dex群で有意に増加し、DAP、右心房圧、肺動脈閉塞圧はDex群、Remi-Dex群で、平均肺動脈圧はRemi-Dex群で有意に増加した。CIはDex群、Remi-Dex群では有意に減少し(図4)、SVRIはDex群、Remi-Dex群で有意に増加した(図5)。一方Remi群では1回拍出量係数が有意に増加し、CI、SVRIで有意な変化は認められなかった。また、肺血管抵抗係数に有意な変化は認められなかった。

酸塩基平衡及び酸素需給バランスの評価では、SpO₂、pHa、PaO₂、PaCO₂、混合静脈血水素イオン濃度、混合静脈血二酸化炭素分圧に有意な変化は認められなかったが、重炭酸イオン濃度、ベースエクセス、はRemi群、Dex群、Remi-Dex群で有意に減少し、代謝性アシドーシスを示した。また、混合静脈血酸素分圧はDex群で有意に減少し、混合静脈血酸素飽和度はDex群、Remi-Dex群で有意に減少したが、Dex群ではヘモグロビン濃度が有意に増加し、DO₂、VO₂、O₂ERは有意な変化は認められなかった。

腎機能の評価では、UV(図7)、浸透圧クラアランスがDex群で有意に増加し、USG、尿浸透圧はDex群で有意に減少した。しかしながら、血漿浸透圧、自由水クラアランス、GFR、RBFは全ての群で有意な変化が認められなかった。

結果から、イヌの外科的麻酔深度におけるセボフルラン-レミフェンタニル麻酔の循環、腎機能に対するデクスメデトミジンの併用は、セボフルラン-レミフェンタニル麻酔と比較し、SVRIの増加に起因するHR、CIの減少が起こることが明らかとなった。しかしながら、CIの減少に関わらず、GFR、RBFは一定の範囲で維持されることが明らかとなった。またデクスメデトミジンの利尿作用はレミフェンタニルの併用時に拮抗されることが明らかとなった。

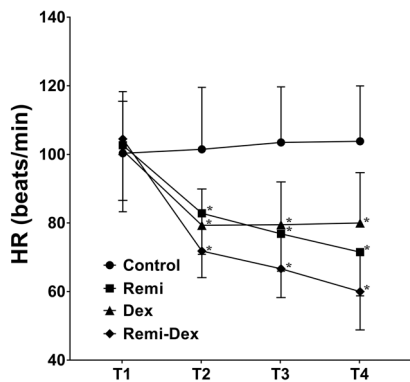


図3 セボフルラン麻酔におけるデクスメデトミジンとレミフェンタニルの心拍数(HR)への効果(平均値±標準偏差、* vs control、 $p < 0.05$)

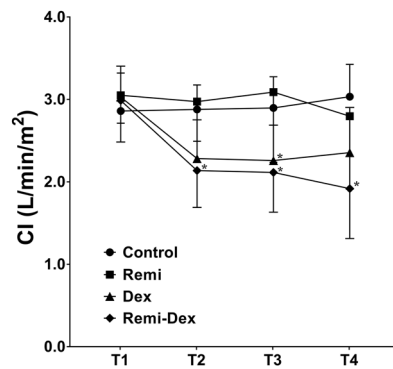


図4 セボフルラン麻酔におけるデクスメデトミジンとレミフェンタニルの心係数(CI)への効果(平均値±標準偏差、* vs control、 $p < 0.05$)

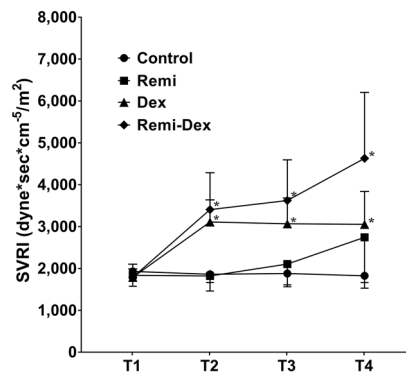


図5 セボフルラン麻酔におけるデクスメデトミジンとレミフェンタニルの全身血管抵抗係数(SVRI)への効果(平均値±標準偏差、* vs control、 $p < 0.05$)

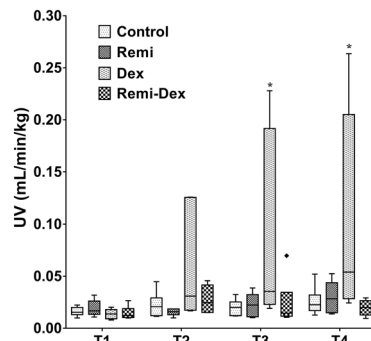


図6 セボフルラン麻酔におけるデクスメデトミジンとレミフェンタニルの尿量(UV)への効果(中央値、四分位範囲、最大値、最小値、外れ値、* vs T1、 $p < 0.05$)

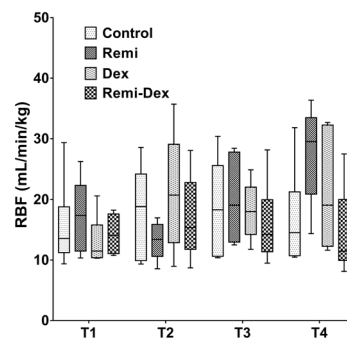


図7 セボフルラン麻酔におけるデクスメデトミジンとレミフェンタニルの腎血流量(RBF)への効果

本研究から α_2 -アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジンは、オピオイドであるレミフェンタニルとの併用によりイヌにおいて相乗的に吸入麻酔薬の要求量を減少させるものの、外科的麻酔深度における循環機能では、SVRI の増加による CI の減少が起こることが明らかとなった。この循環抑制作用は、 DO_2 、 VO_2 、 O_2ER の結果から、少なくとも健康なイヌであれば許容される変動であることが示唆された。

この結果に基づき健康なイヌの臨床症例における不妊手術で、セボフルラン、レミフェンタニル、デクスメデトミジンの併用効果を検討したところ、手術中の侵害刺激に対する交感神経反射の抑制作用は認められたが、持続的な徐脈と末梢血流量の減少徴候が認められなかった。そのため、疾患のあるイヌで腎保護作用を期待したデクスメデトミジンの併用投与を行うためには、デクスメデトミジンによる循環抑制作用を改善するさらなる投与法の検討が必要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

① Murahata Y., Hikasa Y., Hayashi S., Shigematsu K., Akashi N., Osaki T., Tsuka T., Okamoto Y. and Imagawa T.: The effect of remifentanyl on the minimum alveolar concentration (MAC) and MAC derivatives of sevoflurane in dogs. J Vet Med Sci. 2018 (In press). DOI: 10.1292/jvms.18-0122. 査読有

〔学会発表〕(計2件)

① 村端悠介、日笠喜朗、林将、重松宏紀、朱夏希、柄武志、大崎智弘、岡本芳晴、今川智敬：犬におけるセボフルランの各種麻酔深度の指標に対するレミフェンタニルの効果、第95回日本獣医麻酔外科学会・2017年秋季合同学会、2017.12.10、名古屋

② 朱夏希、村端悠介、日笠喜朗、岸田光、東和生、伊藤典彦、山下真路、今川智敬：犬におけるセボフルラン最小肺胞内濃度に対するレミフェンタニル-デクスメデトミジンの相互作用の検討、第95回日本獣医麻酔外科学会・2017年秋季合同学会、2017.12.10、名古屋

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村端 悠介 (MURAHATA, Yusuke)

鳥取大学・農学部・助教

研究者番号：30734743